

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 09-328469

(43)Date of publication of application : 22.12.1997

(51)Int.Cl.

C07D211/78  
 C07D213/40  
 C07D213/74  
 C07D453/02  
 // A61K 31/44  
 A61K 31/445  
 A61K 31/445  
 A61K 31/445  
 A61K 31/445  
 A61K 31/445  
 A61K 31/445

(21)Application number : 09-055064

(71)Applicant : FUJISAWA PHARMACEUT CO  
LTD

(22)Date of filing : 10.03.1997

(72)Inventor : TANIGUCHI KIYOSHI  
TSUBAKI KAZUNORI

(30)Priority

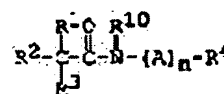
Priority number : 96 8629 Priority date : 13.03.1996 Priority country : AU

## (54) NEW SUBSTITUTED ACETAMIDE COMPOUND

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a new acetamide compound that has anticholinergic activity and is, therefore, useful for cure of dysurea in nervous pollakiurea, gastric ulcer, gastritis, cholangitis, spasm, and/or hypokinesia.

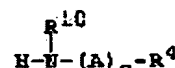
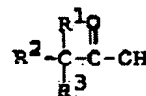
SOLUTION: This new acetamide compound of formula I [R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> are each an aryl; R<sup>3</sup> is hydroxy or a halogen; R<sup>4</sup> is formula II or III (R<sup>6</sup> is H, an imino protective group, etc.) or the like; R<sup>10</sup> is H, or a lower alkyl; A is a lower alkylene; (n) is 0 or 1], for example, 2-hydroxy-N-methyl-2,2-diphenyl- N-[[1,2,3,6-tetrahydro-1-(4-methoxybenzyl)-4-pyridyl]methyl]acetamide, or its salt is obtained, for example, by making a compound of formula IV, or its reactive



II



III



V

BEST AVAILABLE COPY

This Page Blank (usptc)

derivative or salt react with a compound of formula V, or its reactive derivative or salt. When the compound of formula IV is used in the form of a free acid or salt, the reaction is preferably carried out in the presence of a condensing agent, such as N,N-dicyclohexylcarbodiimide.

---

#### LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

**This Page Blank (uspto)**

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平9-328469

(43) 公開日 平成9年(1997)12月22日

(51) Int.Cl. <sup>6</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 211/78			C 0 7 D 211/78	
213/40			213/40	
213/74			213/74	
453/02			453/02	
// A 6 1 K 31/44	A E D		A 6 1 K 31/44	A E D
審査請求 未請求 請求項の数 1 O L (全 13 頁) 最終頁に続く				

(21) 出願番号 特願平9-55064

(22) 出願日 平成9年(1997)3月10日

(31) 優先権主張番号 P N 8 6 2 9

(32) 優先日 1996年3月13日

(33) 優先権主張国 オーストラリア (A U)

(71) 出願人 000005245

藤沢薬品工業株式会社

大阪府大阪市中央区道修町3丁目4番7号

(72) 発明者 谷口 清

神戸市須磨区南落合2-1-28

(72) 発明者 椿 一典

京都府宇治市折居台1-4-189

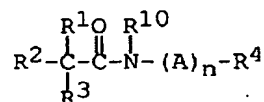
(54) 【発明の名称】 新規置換アセトアミド化合物

(57) 【要約】

【課題】 抗コリン活性を有し、頻尿症、尿失禁などの排尿障害等の治療に優れた医薬品を提供する。

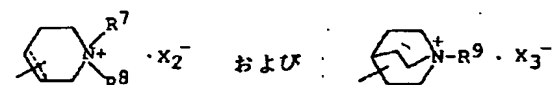
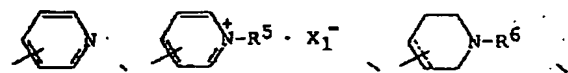
【解決手段】 一般式：

【化1】



〔式中、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>はそれぞれアリール基、R<sup>3</sup>はヒドロキシ基またはハロゲン、R<sup>4</sup>は以下の一群の式で表される基から選ばれた一つの基、

【化2】



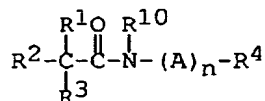
R<sup>10</sup>は水素または低級アルキル基、Aは低級アルキレン基、nは0または1、をそれぞれ意味する。〕で表される置換アセトアミド化合物および医薬として許容されるその塩。

This Page Blank (uspto)

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項1】 一般式

## 【化1】



【式中、 $\text{R}^1$ および $\text{R}^2$ はそれぞれアリール基、 $\text{R}^3$ はヒドロキシ基またはハロゲン、

$\text{R}^4$ は式

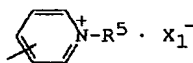
## 【化2】



で表される基、

式

## 【化3】



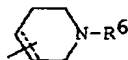
(式中、 $\text{R}^5$ は低級アルキル基またはイミノ保護基、

$\text{X}_1^-$ はアニオン、

をそれぞれ示す。)で表される基、

式

## 【化4】



(式中、 $\text{R}^6$ は水素、低級アルキル基またはイミノ保護

基、

## 【化5】

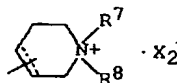


は単結合または二重結合、

をそれぞれ示す。)で表される基、

式

## 【化6】



(式中、 $\text{R}^7$ および $\text{R}^8$ はそれぞれ低級アルキル基、

$\text{X}_2^-$ はアニオン、

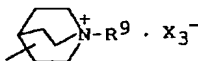
## 【化7】



は単結合または二重結合、

をそれぞれ示す。)で表される基、または式

## 【化8】



(式中、 $\text{R}^9$ は低級アルキル基、

$\text{X}_3^-$ はアニオン、

をそれぞれ示す。)で表される基、

$\text{R}^{10}$ は水素または低級アルキル基、

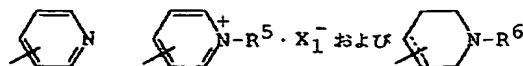
$\text{A}$ は低級アルキレン基、

$n$ は0または1、

(ただし、 $\text{R}^{10}$ が水素である場合、

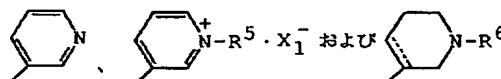
$\text{R}^4$ の

## 【化9】



は、それぞれ

## 【化10】



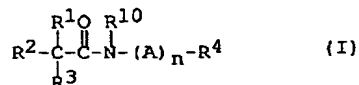
で表される。)をそれぞれ意味する。)で表される置換アセトアミド化合物および医薬として許容されるその塩。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【発明の属する技術分野】この発明は、新規置換アセトアミド化合物および医薬として許容されるその塩に関する。より詳しくは、この発明は、抗コリン活性を有し、神経性頻尿症、神経因性膀胱機能障害、夜間頻尿症、不安定膀胱症、膀胱痙攣、慢性膀胱炎、慢性前立腺炎などの場合における排尿障害、たとえば頻尿症、尿失禁などの治療；および胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃酸過多症、食道痙攣、胃炎、腸炎、過敏性大腸症候群、腸痛、胆嚢炎、胆管炎、幽門痙攣、脾臓炎、脾臓炎の場合の痛み、胆道ジスキネジー、胆嚢摘出後の後効果、尿路結石、膀胱炎、月経困難症、多汗症、尿路痙攣などにおける痙攣および／または運動機能低下症の治療に有用で；喘息、パーキンソン病、狭心症などの治療に有用であると期待される新規置換アセトアミド化合物および医薬として許容されるその塩；それらの製造方法；それらを含む医薬組成物；ならびにヒトまたは動物における前記疾患の治療方法に関する。この発明の一つの目的は、前記疾患の治療に有用な新規置換アセトアミド化合物および医薬として許容されるその塩を提供することである。この発明の他の目的は、前記の置換アセトアミド化合物またはその塩の製造法を提供することである。この発明のさらに他の目的は、前記疾患の治療薬として有用な前記の置換アセトアミド化合物または医薬として許容されるその塩を有効成分として含む医薬組成物を提供することである。この発明のいま一つの目的は、前記疾患の治療方法を提供することである。この発明の目的化合物である置換アセトアミド化合物は新規であり、下記の一般式(I)

## 【化11】



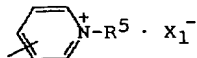
〔式中、 $R^1$ および $R^2$ はそれぞれアリール基、 $R^3$ はヒドロキシ基またはハロゲン、 $R^4$ は式

【化12】



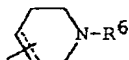
で表される基、式

【化13】



〔式中、 $R^5$ は低級アルキル基またはイミノ保護基、 $X_1^-$ はアニオン、をそれぞれ示す。〕で表される基、式

【化14】

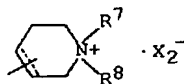


〔式中、 $R^6$ は水素、低級アルキル基またはイミノ保護基、

【化15】

は単結合または二重結合、をそれぞれ示す。〕で表される基、式

【化16】

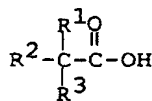


〔式中、 $R^7$ および $R^8$ はそれぞれ低級アルキル基、 $X_2^-$ はアニオン、

【化17】

は単結合または二重結合、をそれぞれ示す。〕で表される基、または式

【化18】



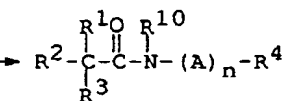
(II)

またはカルボキシ基における  
その反応性誘導体または  
その塩



(III)

またはその反応性誘導体  
またはその塩

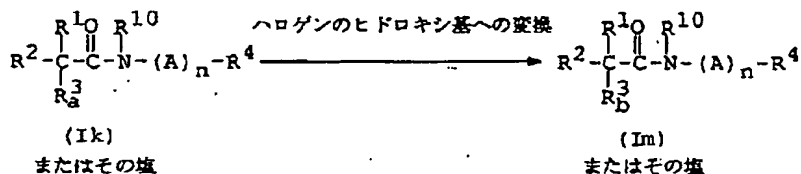


(I)

またはその塩

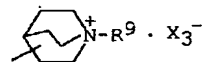
製造法2

【化22】



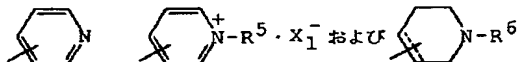
製造法3

【化23】



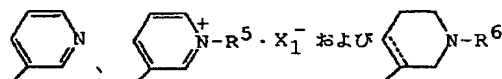
〔式中、 $R^9$ は低級アルキル基、 $X_3^-$ はアニオン、をそれぞれ示す。〕で表される基、 $R^{10}$ は水素または低級アルキル基、 $A$ は低級アルキレン基、 $n$ は0または1、(ただし、 $R^{10}$ が水素である場合、 $R^4$ の

【化19】



は、それぞれ

【化20】

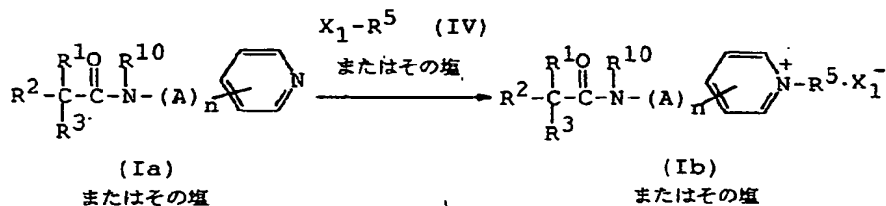


で表される。〕をそれぞれ意味する。〕で表される化合物および医薬として許容されるその塩である。目的化合物(I)には、不斉炭素原子および二重結合に基づく立体異性体が1個以上含むことがあるが、これらの異性体およびそれらの混合物もまたこの発明の範囲に含まれる。目的化合物(I)の異性化または転移が、光、酸、塩基などの影響により生じることがあるが、この異性化または転移の結果として得られる化合物もまたこの発明の範囲に含まれる。さらに、目的化合物(I)の溶媒和物(たとえば水和物など)および化合物(I)の結晶のいかなる形態もまたこの発明の範囲に含まれる。目的化合物(I)またはその塩は、下記の反応式で示される製造法によって製造することができる。

製造法1

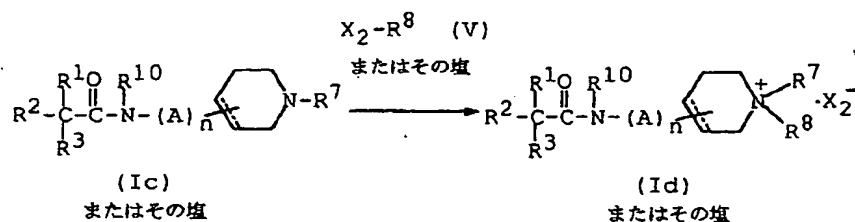
【化21】





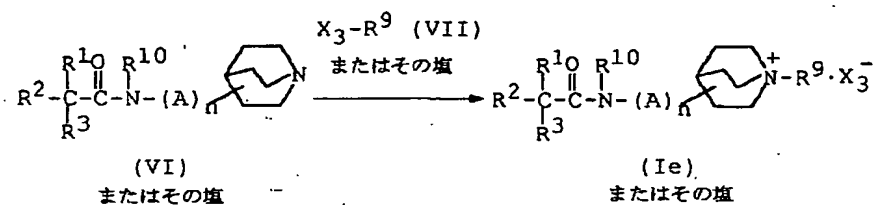
製造法4

【化24】



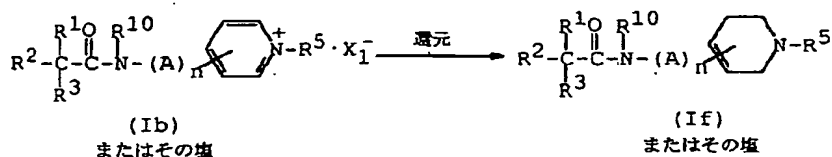
製造法5

【化25】



製造法6

【化26】



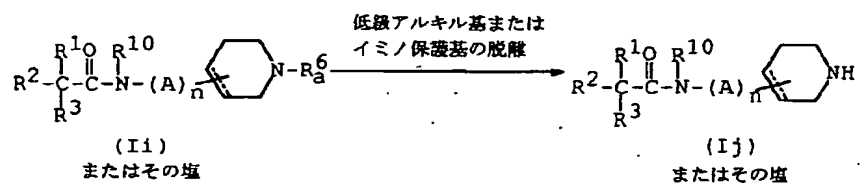
製造法7

【化27】



製造法8

【化28】



〔式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$ 、 $\text{R}^5$ 、 $\text{R}^6$ 、 $\text{R}^7$ 、 $\text{R}^8$ 、 $\text{R}^9$ 、 $\text{R}^{10}$ 、 $\text{X}_1^-$ 、 $\text{X}_2^-$ 、 $\text{X}_3^-$ 、Aおよびnはそれぞれ前記定義の通りであり、 $\text{R}^3_a$ はハロゲン、 $\text{R}^3_b$ はヒドロキ

シ基、 $\text{R}^6_a$ は低級アルキル基またはイミノ保護基、 $\text{X}_1^-$ 、 $\text{X}_2^-$ および $\text{X}_3^-$ はそれぞれ酸残基、をそれぞれ示す。〕

前記製造法の反応は、この明細書の以下に示された方法または同様の方法により実施できる。出発化合物(I I)および(V I)は、この明細書の以下に示された製造例に記載された方法または同様の方法により製造できる。目的化合物(I)の好適な医薬として許容される塩は、慣用の無毒の塩であって、塩基との塩または酸付加塩、すなわち無機塩基との塩、たとえばアルカリ金属塩(たとえばナトリウム塩、カリウム塩など)、アルカリ土類金属塩(たとえばカルシウム塩、マグネシウム塩など)、アンモニウム塩;有機塩基との塩、たとえば有機アミン塩(たとえばトリエチルアミン塩、ピリジン塩、ピコリン塩、エタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン塩など);無機酸付加塩(たとえば塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、燐酸塩など);有機カルボン酸またはスルホン酸付加塩(たとえば蟻酸塩、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、フマル酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩など);塩基性または酸性アミノ酸(たとえばアルギニン、アスパラギン酸、グルタミン酸など)との塩などを挙げることができる。この明細書の以上および以下の記述において、種々の定義の好適な例および実例を次に詳細に説明する。「低級」とは、特記ない限り、炭素原子数1ないし6を意味する。好適な「低級アルキル基」としては、炭素原子1ないし6個を有する直鎖または分岐状のもの、たとえばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、ペンチル、ヘキシルなどを挙げることができ、より好ましいものとしては、(C1-C4)アルキルを挙げることができる。好適な「低級アルキレン基」としては、直鎖または分岐状のもの、たとえばメチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、1, 1-ジメチルエチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレンなどを挙げることができ、より好ましいものとしては、(C1-C4)アルキレンを、さらに好ましいものとしては、メチレンを挙げることができる。好適な「ハロゲン」としては、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素を挙げることができ、より好ましいものとしては、塩素を挙げることができる。好適な「アリール基」としては、フェニル、ナフチル、ベンタレニル、アントラセニルなどを挙げることができ、より好ましいものとしては、フェニルを挙げることができる。好適な「イミノ保護基」としては、低級アルコキシ(たとえばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、第三級ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシなど)などの適当な置換基を1個以上(好ましくは1ないし3個)有していてもよいモノ(またはジまたはトリ)フェニル(低級)アルキル(たとえばベンジル、フェネチル、ベンズヒドリル、トリチルなど)などのアル(低級)アルキルを挙げることができる。好適な「酸残基」としては、ハロゲン(たとえばフッ素、塩素、臭素

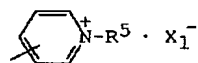
およびヨウ素)などを挙げることができる。好適な「アニオン」としては、ハロゲンアニオン(たとえばF<sup>-</sup>、Cl<sup>-</sup>、Br<sup>-</sup>、I<sup>-</sup>)などを挙げることができる。目的化合物(I)の好ましい例としては、以下のものを挙げることができる。R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>はそれぞれフェニル基、R<sup>3</sup>はヒドロキシ基またはハロゲン(より好ましくは塩素)、R<sup>4</sup>は式

【化29】



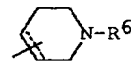
で表される基、式

【化30】



(式中、R<sup>5</sup>は低級アルキル基(より好ましくは(C1-C4)アルキル、最も好ましくはメチル)またはイミノ保護基(より好ましくは低級アルコキシを1ないし3個有していてもよいフェニル(低級)アルキル、最も好ましくは低級アルコキシフェニル(低級)アルキル)、X<sub>1</sub><sup>-</sup>はアニオン(より好ましくはハロゲンアニオン、最も好ましくはCl<sup>-</sup>またはI<sup>-</sup>)、をそれぞれ示す。)で表される基、式

【化31】



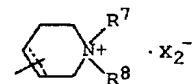
(式中、R<sup>6</sup>は水素、低級アルキル基(より好ましくは(C1-C4)アルキル、最も好ましくはメチル)またはイミノ保護基(より好ましくは低級アルコキシを1ないし3個有していてもよいフェニル(低級)アルキル、最も好ましくは低級アルコキシフェニル(低級)アルキル)、

【化32】



は単結合または二重結合、をそれぞれ示す。)で表される基、式

【化33】



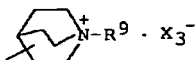
(式中、R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>はそれぞれ低級アルキル基(より好ましくは(C1-C4)アルキル、最も好ましくはメチル)、X<sub>2</sub><sup>-</sup>はアニオン(より好ましくはハロゲンアニオン、最も好ましくはI<sup>-</sup>)、

【化34】



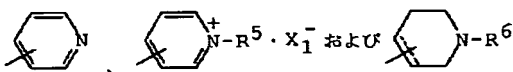
は単結合または二重結合、をそれぞれ示す。)で表される基、または式

【化35】



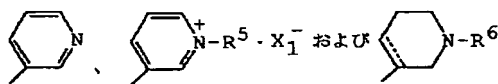
(式中、 $R^9$ は低級アルキル基(より好ましくは $(C_1-C_4)$ アルキル、最も好ましくはメチル)、 $X_3^-$ はアニオン(より好ましくはハロゲンアニオン、最も好ましくは $I^-$ または $Br^-$ )、をそれぞれ示す。)で表される基、 $R^{10}$ は水素または低級アルキル基(より好ましくは $(C_1-C_4)$ アルキル、最も好ましくはメチル)、 $A$ は低級アルキレン基(より好ましくは $(C_1-C_4)$ アルキレン、最も好ましくはメチレン)、 $n$ は0または1、(ただし、 $R^{10}$ が水素である場合、 $R^4$ の

【化36】



は、それぞれ

【化37】



で表される。)をそれぞれ意味する。この発明の目的化合物の製造法を次に詳細に説明する。

#### 製造法1

目的化合物(I)またはその塩は、化合物(II)またはカルボキシ基におけるその反応性誘導体またはその塩を、化合物(III)またはその反応性誘導体またはその塩と反応させることによって製造することができる。化合物(II)の好適な塩としては、金属塩、たとえばアルカリ金属塩[たとえばナトリウム塩、カリウム塩など]、アルカリ土類金属塩[たとえばカルシウム塩、マグネシウム塩など]、アンモニウム塩；有機塩基塩[たとえばトリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ピリジン塩、ピコリン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N,N'-ジベンジルエチレンジアミン塩など]などを挙げることができる。化合物(III)の好適な塩としては、化合物(I)で示したのと同じものを挙げることができる。化合物(II)のカルボキシ基における好適な反応性誘導体としては、酸ハロゲン化物、酸無水物、活性アミド、活性エステルなどを挙げることができる。反応性誘導体の好適な例としては、酸塩化物；酸アジ化物；置換された燐酸[たとえばジアルキル燐酸、フェニル燐酸、ジフェニル燐酸、ジベンジル燐酸、ハロゲン化燐酸など]、ジアルキル亜燐酸、亜硫酸、チオ硫酸、硫酸、スルホン酸[たとえばメタンスルホン酸など]、脂肪族カルボン酸[たとえば酢酸、プロピオン酸、酪酸、イソ酪酸、ヒバ酸、ペンタン酸、イソペンタン酸、2-エチル酪酸、トリクロロ酢酸など]または芳香族カルボン酸[たとえば安息香酸など]などの酸との混合酸無水物；対称酸無水物；イミダゾール、4-置換イミダゾール、ジメチルピラゾール、トリアゾール、テトラゾー

ルまたは1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾールとの活性アミド；または活性エステル[たとえばシアノメチルエステル、メトキシメチルエステル、ジメチルイミノメチル $[(CH_3)_2N+=CH-]$ エステル、ビニルエステル、プロパルギルエステル、p-ニトロフェニルエステル、2,4-ジニトロフェニルエステル、トリクロロフェニルエステル、ペンタクロロフェニルエステル、メシルフェニルエステル、フェニルアゾフェニルエステル、フェニルチオエステル、p-ニトロフェニルチオエステル、p-クレジルチオエステル、カルボキシメチルチオエステル、ピラニルエステル、ビリジルエステル、ヒペリジルエステル、8-キノリルチオエステルなど]；またはN-ヒドロキシ化合物[たとえばN,N-ジメチルヒドロキシルアミン、1-ヒドロキシ-2-(1H)-ピリドン、N-ヒドロキシスクシンイミド、N-ヒドロキシフタルイミド、1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾールなど]とのエステルなどを挙げることができる。これらの反応性誘導体は、使用する化合物(II)の種類に応じて任意に選択できる。化合物(III)の好適な反応性誘導体としては、化合物(III)をアルデヒド、ケトンなどのカルボニル化合物と反応させて生成される Schiff 塩基型イミノまたはその互変異性エンアミン型異性体；化合物(III)をビス(トリメチルシリル)アセトアミド、モノ(トリメチルシリル)アセトアミド、ビス(トリメチルシリル)ウレアなどのシリル化合物と反応させて生成されるシリル誘導体；化合物(III)を三塩化燐またはホスゲンと反応させて生成される誘導体などを挙げることができる。この反応は、通常、慣用の溶媒、たとえば水、アルコール[たとえばメタノール、エタノールなど]、n-ヘキサン、アセトン、ジオキサン、アセトニトリル、クロロホルム、塩化メチレン、塩化エチレン、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、N,N-ジメチルホルムアミド、ピリジン、ベンゼン、それらの混合物または反応に悪影響を及ぼさない他の任意の有機溶媒中で行われる。この反応において、化合物(II)が遊離酸またはその塩の形態で使用される場合、この反応は慣用の縮合剤の存在下で行われることが好ましく、縮合剤の例としては、N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド；N-シクロヘキシル-N'-モルホリノエチルカルボジイミド；N-シクロヘキシル-N'-(4-ジエチルアミノシクロヘキシル)カルボジイミド；N,N'-ジエチルカルボジイミド、N,N'-ジイソプロピルカルボジイミド；N-エチル-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド；N,N'-カルボニルビス-(2-メチルイミダゾール)；ペンタメチレンケテン-N-シクロヘキシルイミン；ジフェニルケテン-N-シクロヘキシルイミン；エトキシアセチレン；1-アルコキシ-1-クロロエチレン；トリアルキルホスファイト；ポリ燐酸エチル；ポリ燐酸イソプロピル；オキシ塩化燐(塩化ホスホ

リル) ; 三塩化リン ; 五塩化リン ; 塩化チオニル ; 塩化オキサリル ; 低級アルキルハロ蟻酸塩 [たとえばクロロ蟻酸エチル、クロロ蟻酸イソプロピルなど] ; トリフェニルホスフィン ; 2-エチル-7-ヒドロキシベンズイソキサゾリウム塩 ; 2-エチル-5-(m-スルホフェニル)イソキサゾリウム水酸化物分子内塩 ; 1-(p-クロロベンゼンスルホニルオキシ)-6-クロロ-1H-ベンゾトリアゾール ; N, N-ジメチルホルムアミドを塩化チオニル、ホスゲン、クロロ蟻酸トリクロロメチル、オキシ塩化リン、塩化メタンスルホニルなどと反応させて調製されるいわゆるビルスマイヤー試薬などを挙げることができる。この反応は、無機または有機の塩基、たとえばアルカリ金属炭酸塩、アルカリ金属重炭酸塩、トリ(低級)アルキルアミン、ピリジン、N-(低級)アルキルモルホリン、N, N-ジ(低級)アルキルベンジルアミンなどの存在下で行われてもよい。反応温度は特に限定されず、通常、冷却ないし加温下で行われる。

#### 製造法2

目的化合物(I m)またはその塩は、化合物(I k)またはその塩を、ハロゲンのヒドロキシ基への変換反応に付すことによって製造することができる。化合物(I k)および(I m)の好適な塩としては、化合物(I)で示したのと同じものを挙げるができる。この変換反応は、慣用の加水分解条件で実施できる。加水分解反応は、塩基、またはLewis酸などの酸の存在下で行うことが好ましい。好適な塩基としては、無機塩基および有機塩基、たとえばアルカリ金属[たとえばナトリウム、カリウムなど]、アルカリ土類金属[たとえばマグネシウム、カルシウムなど]、それらの水酸化物、炭酸塩または重炭酸塩、トリアルキルアミン[たとえばトリメチルアミン、トリエチルアミンなど]、ピコリン、1, 5-ジアザビシクロ[4. 3. 0]ノン-5-エン、1, 4-ジアザビシクロ[2. 2. 2]オクタン、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデカ-7-エンなどを挙げることができる。好適な酸としては、有機酸[たとえば蟻酸、酢酸、プロピオン酸、トリクロロ酢酸、トリフルオロ酢酸など]および無機酸[たとえば塩酸、臭化水素酸、硫酸など]を挙げることができる。トリハロ酢酸[たとえばトリクロロ酢酸、トリフルオロ酢酸など]などのLewis酸を用いる脱離反応は、カチオン捕捉剤[たとえばアニソール、フェノールなど]の存在下で実施するのが好ましい。この反応は、通常、水、アルコール[たとえばメタノール、エタノールなど]、塩化メチレン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、それらの混合物または他の反応に悪影響を及ぼさない任意の溶媒中で行われる。液体の塩基または酸もまた溶媒として使用できる。反応温度は特に限定されず、通常、冷却ないし加熱下で行われる。

#### 製造法3

目的化合物(I b)またはその塩は、化合物(I a)ま

たはその塩を、化合物(I v)またはその塩と反応させることによって製造することができる。化合物(I a)および(I b)の好適な塩としては、化合物(I)で示したのと同じものを挙げるができる。この反応は、通常、水、アセトン、テトラヒドロフラン、エタノール、エーテル、N, N-ジメチルホルムアミド、それらの混合物または他の反応に悪影響を及ぼさない任意の溶媒中で行われる。反応温度は特に限定されず、通常、冷却ないし加熱下で行われる。

#### 製造法4

目的化合物(I d)またはその塩は、化合物(I c)またはその塩を、化合物(v)またはその塩と反応させることによって製造することができる。この反応は、製造法3と実質的に同様に実施できるので、この反応の反応形式ならびに反応条件[たとえば溶媒、反応温度など]は、製造法3の記載を参照すればよい。

#### 製造法5

目的化合物(I e)またはその塩は、化合物(v i)またはその塩を、化合物(v i i)またはその塩と反応させることによって製造することができる。この反応は、製造法3と実質的に同様に実施できるので、この反応の反応形式ならびに反応条件[たとえば溶媒、反応温度など]は、製造法3の記載を参照すればよい。

#### 製造法6

目的化合物(I f)またはその塩は、化合物(I b)またはその塩を還元することによって製造することができる。還元は慣用の方法で行われ、還元方法としては、化学還元および触媒還元を挙げることができる。化学還元を用いられる好適な還元剤としては、水素化物(たとえばヨウ化水素、硫化水素、水素化アルミニウムリチウム、水素化ホウ素ナトリウム、水素化シアノホウ素ナトリウムなど)、または金属(たとえば錫、亜鉛、鉄など)または金属化合物(たとえば塩化クロム、酢酸クロムなど)と有機酸または無機酸(たとえば蟻酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸、塩酸、臭化水素酸など)との組合せを挙げることができる。触媒還元を用いられる好適な触媒としては、白金触媒(たとえば白金板、白金海綿、白金黒、コロイド白金、酸化白金、白金線など)、パラジウム触媒(たとえばパラジウム海綿、パラジウム黒、酸化パラジウム、パラジウム炭、コロイドパラジウム、パラジウム-硫酸バリウム、パラジウム-炭酸バリウムなど)、ニッケル触媒(たとえば還元ニッケル、酸化ニッケル、ラネーニッケルなど)、コバルト触媒(たとえば還元コバルト、ラネーコバルトなど)、鉄触媒(たとえば還元鉄、ラネー鉄、ウルマン鉄など)などの慣用のものを挙げることができる。還元は、通常、慣用の溶媒、たとえば水、アルコール(たとえばメタノール、エタノール、イソプロピルアルコールなど)、テトラヒドロフラン、ジオキサン、トルエン、塩化メチレン、二塩化エチレン、

クロロホルム、N、N-ジメチルホルムアミド、N、N-ジメチルアセトアミドまたは反応に悪影響を及ぼさない他の任意の有機溶媒、またはそれらの混合物中で行われる。さらに、化学還元で用いられる前記の酸が液体である場合、それらもまた溶媒として使用できる。この還元反応温度は特に限定されず、通常、冷却ないし加温下で行われる。

#### 製造法7

目的化合物(Ih)またはその塩は、化合物(Ig)またはその塩を還元することによって製造することができる。この反応は、製造法6と実質的に同様に実施できるので、この反応の反応形式ならびに反応条件[たとえば溶媒、反応温度など]は、製造法6の記載を参照すればよい。

#### 製造法8

目的化合物(Ij)またはその塩は、化合物(Ii)またはその塩を、低級アルキル基またはイミノ保護基の脱離反応に付すことによって製造することができる。化合物(Ii)および(Ij)の好適な塩としては、化合物(I)で示したのと同じものを挙げることができる。反応は、加水分解、還元、ハロ蟻酸エステルとの反応などの慣用の方法によって行われる。加水分解は、塩基、またはルイス酸などの酸の存在下で行われることが好ましい。好適な塩基としては、無機塩基および有機塩基、たとえばアルカリ金属[たとえばナトリウム、カリウムなど]、アルカリ土類金属[たとえばマグネシウム、カルシウムなど]、それらの水酸化物、炭酸塩または重炭酸塩、トリアルキルアミン[たとえばトリメチルアミン、トリエチルアミンなど]、ピコリン、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノン-5-エン、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エンなどを挙げることができる。好適な酸としては、有機酸[たとえば蟻酸、酢酸、プロピオン酸、トリクロロ酢酸、トリフルオロ酢酸など]および無機酸[たとえば塩酸、臭化水素酸、硫酸、塩化水素、臭化水素など]を挙げることができる。トリハロ酢酸[たとえばトリクロロ酢酸、トリフルオロ酢酸など]などのルイス酸を用いる脱離反応は、カチオン捕捉剤[たとえばアニソール、フェノールなど]の存在下で実施されるのが好ましい。この反応は、通常、水、アルコール[たとえばメタノール、エタノールなど]、塩化メチレン、テトラヒドロフラン、それらの混合物、または反応に悪影響を及ぼさない他の任意の溶媒中で行われる。液体の塩基または酸もまた溶媒として使用できる。反応温度は特に限定されず、通常、冷却ないし加熱下で行われる。脱離反応に適用できる還元方法としては、化学還元および触媒還元を挙げることができる。化学還元を用いられる好適な還元剤としては、金属[たとえば錫、亜鉛、鉄など]または金属化合物[たとえば塩化クロム、酢酸クロムなど]と有機酸または無

機酸[たとえば蟻酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸、塩酸、臭化水素酸など]との組合せを挙げることができる。触媒還元を用いられる好適な触媒としては、白金触媒[たとえば白金板、白金海绵、白金黒、コロイド白金、酸化白金、白金線など]、パラジウム触媒[たとえばパラジウム海绵、パラジウム黒、酸化パラジウム、パラジウム炭、コロイドパラジウム、パラジウム-硫酸バリウム、パラジウム-炭酸バリウムなど]、ニッケル触媒[たとえば還元ニッケル、酸化ニッケル、ラネーニッケルなど]、コバルト触媒[たとえば還元コバルト、ラネーコバルトなど]、鉄触媒[たとえば還元鉄、ラネー鉄など]、銅触媒[たとえば還元銅、ラネー銅、ウルマン銅など]などの慣用のものを挙げることができる。還元は、通常、反応に悪影響を及ぼさない慣用の溶媒、たとえば水、メタノール、エタノール、プロパノール、N、N-ジメチルホルムアミド、またはそれらの混合物中で行われる。さらに、化学還元で用いられる前記の酸が液体である場合、それらもまた溶媒として使用できる。また、触媒還元を用いられる好適な溶媒としては、前記の溶媒；および慣用の溶媒、たとえばジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフランなど；またはそれらの混合物中で行われる。この還元反応温度は特に限定されず、通常、冷却ないし加温下で行われる。ハロ蟻酸エステルとの反応に用いられる好適な「ハロ蟻酸エステル」としては、クロロ蟻酸メチル、クロロ蟻酸エチル、1-クロロエチルクロロホルメート、p-ニトロフェニルクロロホルメートなどを挙げることができる。この反応は、通常、塩化メチレン、クロロホルム、ベンゼンまたは反応に悪影響を及ぼさない他の任意の溶媒中で行われる。反応温度は特に限定されず、通常、加温ないし加熱下で行われる。この発明の目的化合物(I)および医薬として許容されるその塩は、抗コリン活性を有し、ヒトまたは動物における前記の排尿障害または他の疾患の治療に有用である。目的化合物(I)および医薬として許容されるその塩の有用性を示すために、この発明の代表的化合物の薬理学試験データを以下に示す。

ラットの水充填により誘発される膀胱収縮の阻害試験

#### [I] 試験方法

体重240ないし450gの雄性S、D、ラットをウレタン1.0g/kg皮下注射で麻酔した。下記のように膀胱内の圧力を記録するため、腹部の正中線切開により膀胱を露出した。ステンレス鋼チューブ(外径1.2mm、長さ5cm)の一端に取り付けられたバルーンを、膀胱穹隆部の小切開により膀胱内に挿入した。チューブの他端を圧力トランスジューサーに接続した。尿管を結紮し、切断後、膀胱側の切断端にポリエチレンチューブカニュレを挿入し、尿を外部に導いた。機能亢進性膀胱(排尿筋の機能亢進性収縮)を膀胱の水充填により誘発した。このため、膀胱内のバルーンに、約10mmHg

gの静圧を生じる体積の水を充填した。体血圧および心拍数を総頸動脈からモニターした。水充填への収縮反応が一定になったとき、試験化合物を静脈内に投与した。

#### [ I I ] 試験化合物

化合物 (A) : 2-ヒドロキシ-N-メチル-2,2-ジフェニル-N-[(1,2,3,6-テトラヒドロ-4-ピリジル)メチル]アセトアミド塩酸塩

#### [ I I I ] 試験結果

ED<sub>50</sub>値 (mg/kg) は以下の通りであった。

ED<sub>50</sub> = 0.0056 (mg/kg)

この発明の医薬組成物は、目的化合物 (I) または医薬として許容されるその塩を、有効成分として、直腸投与、肺投与 (鼻または口腔内吸入)、鼻腔内投与、経眼投与、外用 (局所投与)、経口投与または非経口 (皮下、静脈内および筋肉内を含む) 投与または吸入または膀胱内投与に適した有機または無機の担体または賦形剤と共に含有する固体、半固体または液体などの医薬製剤の形で使用できる。この有効成分は、たとえば錠剤、ペレット剤、トローチ剤、カプセル剤、坐薬、クリーム、軟膏、エアロゾル、吸入用粉末、液剤、乳剤、懸濁剤および使用に適した他の形態とするため、たとえば汎用の非毒性かつ医薬として許容される担体と配合して製剤化される。必要ならば、さらに、助剤、安定剤、増量剤、着色剤および香料を用いてもよい。目的化合物

(I) または医薬として許容されるその塩は、疾患の経過または症状に対して所望の作用効果を生じるに十分な量が医薬組成物に含有さる。本発明の医薬組成物のヒトまたは動物への投与には、静脈内、筋肉内、肺内または経口投与または吸入により投与するのが好ましい。目的化合物 (I) の治療有効用量は、治療を受ける個々の患者の年齢および症状によって変動し、左右されるが、一般的には、前記の疾患の治療または予防のためには、静脈内投与の場合、1日当たり0.01ないし20mgの目的化合物 (I) をヒトまたは動物の体重1kgあたりに、筋肉内投与の場合、1日当たり0.1ないし20mgの目的化合物 (I) をヒトまたは動物の体重1kgあたりに、経口投与の場合、1日当たり0.5ないし50mgの目的化合物 (I) をヒトまたは動物の体重1kgあたりに用いる。以下の製造例および実施例は、この発明をさらに詳しく説明するために示したものである。

#### 製造例 1

N-(4-ピリジルメチル)アセトアミド (6.01g) と 60%水素化ナトリウム (1.76g) のN,N-ジメチルホルムアミド (60ml) 中の混合物を氷冷下に45分間攪拌し、これにヨウ化メチル (6.254g) を滴下した。生じた混合物を同温で25分間攪拌し、氷水に注いだ。水性混合物をクロロホルムで5回抽出した。抽出液を合わせ、硫酸マグネシウムで乾燥後、真空中で溶媒を留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール) に付して油状

物を得て、n-ヘキサンから粉末化して、N-メチル-N-(4-ピリジルメチル)アセトアミド (5.46g) を無色粉末として得た。

mp : 34-42°C

IR (ジエー) : 1630 cm<sup>-1</sup>

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 2.12 and 2.20 (3H, s), 2.98 (3H, s), 4.54 および 4.60 (2H, s), 7.10-7.17 (2H, m), 8.54-8.64 (2H, m)

質量分析 (m/e) : 165 (M<sup>+</sup> + 1)

元素分析 : C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O 0.5H<sub>2</sub>O

計算値 C 62.41, H 7.56, N 16.17

実測値 C 62.44, H 7.73, N 16.10

#### 製造例 2

N-メチル-N-(4-ピリジルメチル)アセトアミド (5.34g) と 4-メトキシベンジルクロライド (6.11g) のアセトン (30ml) 中の溶液を環流下に3時間攪拌し、氷水で冷却後、ジエチルエーテル (100ml) で希釈した。デカンテーションにより、4-(N-アセチル-N-メチルアミノメチル)-1-(4-メトキシベンジル)ピリジニウムクロライドを粗製物として得た。水素化ホウ素ナトリウム (4.92g) を、その粗製物のメタノール (100ml) 中の攪拌溶液に氷冷下に少しずつ加えた。生じた混合物を同温で1.5時間攪拌し、室温で一晩静置させ、真空中で溶媒を留去した。残留物を酢酸エチルと水との間に分配した。有機層を分離し、食塩水で2回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、真空中で溶媒を留去した。油性残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール) に付して、N-メチル-N-[(1,2,3,6-テトラヒドロ-1-(4-メトキシベンジル)-4-ピリジル)メチル]アセトアミド (5.88g) を褐色油状物として得た。

IR (ジエー) : 1635, 1240 cm<sup>-1</sup>

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 1.98-2.02 (2H, m), 2.06 および 2.10 (3H, s), 2.51-2.60 (2H, m), 2.87 および 2.90 (3H, s), 2.98 (2H, m), 3.52 および 3.53 (2H, s), 3.77 および 3.92 (1H, br s), 3.80 (3H, s), 5.46 (1H, m), 6.85 (2H, d, J=8.5Hz), 7.24 (2H, d, J=8.5Hz)

質量分析 (m/e) : 289 (M<sup>+</sup> + 1)

#### 製造例 3

N-メチル-N-[(1,2,3,6-テトラヒドロ-1-(4-メトキシベンジル)-4-ピリジル)メチル]アセトアミド (5.51g) と水酸化ナトリウム (3.82g) の水 (12ml) とメタノール (25ml) 中の溶液を2日間環流し、室温まで冷却後、真空中で溶媒を留去した。残留物を酢酸エチルと水との間に分配した。水層を酢酸エチルで再度抽出した。有機抽出物を合わせ、食塩水で2回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、真空中で溶媒を留去した。残留物を塩基性アルミナクロマトグラフィー (酢酸エチル-メタノール) に付し

て、N-メチル-N-[[1, 2, 3, 6-テトラヒドロ-1-(4-メトキシベンジル)-4-ピリジル]メチル]アミン(3.00g)を褐色油状物として得た。

IR (ジエー): 3320, 1640, 1615, 1240  $\text{cm}^{-1}$

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 1.63 (1H, br s), 2.06-2.16 (2H, m), 2.39 (3H, s), 2.56 (2H, t,  $J=5.7\text{Hz}$ ), 2.96 (2H, m), 3.20 (1H, br s), 3.52 (2H, s), 3.80 (3H, s), 5.55 (1H, m), 6.85 (2H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 7.26 (2H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ )

質量分析 (m/e): 247 ( $M^+ + 1$ )

#### 製造例4

2-クロロ-2, 2-ジフェニルアセチルクロライド (1.33g) のベンゼン (6ml) 中の溶液を、(3S)-3-アミノキヌクリジン二塩酸塩 (996mg) とトリエチルアミン (1.52g) のN, N-ジメチルホルムアミド (10ml) 中の攪拌懸濁液に室温で滴下し、2-クロロ-2, 2-ジフェニル-N-((3S)-3-キヌクリジニル)アセトアミドを含む混合物を得た。生じた混合物を同温で21時間攪拌した。反応混合物を重炭酸ナトリウム水溶液で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を食塩水で2回洗浄し、真空中で溶媒を留去した。残留物をトルエン (20ml) に溶解し、その溶液を1N塩酸 (22.5, 15ml) で2回抽出した。水性抽出液を合わせ、75℃で2.5時間攪拌し、室温まで冷却し、ジエチルエーテルで洗浄後、5%水酸化ナトリウム水溶液で塩基性にし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を食塩水で洗浄し、乾燥後、真空中で溶媒を留去した。残留物をジイソプロピルエーテルから結晶化して、2-ヒドロキシ-2, 2-ジフェニル-N-((3S)-3-キヌクリジニル)アセトアミド (806mg) を無色粉末として得た。

mp: 160-162℃

IR (ジエー): 3410, 2720, 1680  $\text{cm}^{-1}$

NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ ): 1.41 (2H, m), 1.57-1.66 (2H, m), 1.88-1.93 (1H, m), 2.32 (2H, dd,  $J=14.2, 4.8\text{Hz}$ ), 2.66-2.74 (5H, m), 3.15-3.28 (1H, m), 3.95 (1H, m), 6.76 (1H, d,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 7.31-7.46 (10H, m)

質量分析 (m/e): 337 ( $M^+ + 1$ )

[a]<sub>D</sub>24.5 = -26.2 ( $c=1.01$ , メタノール)

元素分析:  $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2$

計算値 C 74.97, H 7.19, N 8.33

実測値 C 74.26, H 7.17, N 8.17

#### 製造例5

製造例4と同様にして、2-ヒドロキシ-2, 2-ジフェニル-N-((3R)-3-キヌクリジニル)アセトアミドを、2-クロロ-2, 2-ジフェニルアセチルクロライドと(3R)-3-アミノキヌクリジン二塩酸塩から無色粉末として製造した。

mp: 161-164.5℃

IR (ジエー): 3420, 2720, 1680  $\text{cm}^{-1}$

NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ ): 1.36-1.44 (2H, m), 1.57-1.66 (2H, m), 1.85 (1H, br), 1.87-1.92 (1H, m), 2.31 (2H, dd,  $J=14.2, 4.7\text{Hz}$ ), 2.57-2.74 (4H, m), 3.22 (1H, ddd,  $J=14.2, 9.5, 2.0\text{Hz}$ ), 3.92-3.96 (1H, m), 6.72 (1H, d,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 7.31-7.45 (10H, m)

質量分析 (m/e): 337 ( $M^+ + 1$ )

[a]<sub>D</sub>26 = +26.2 ( $c=1.01$ , メタノール)

元素分析:  $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2$

計算値 C 74.97, H 7.19, N 8.33

実測値 C 74.73, H 7.31, N 7.97

#### 実施例1

N-メチル-N-[[1, 2, 3, 6-テトラヒドロ-1-(4-メトキシベンジル)-4-ピリジル]メチル]アミン (1.23g) のベンゼン (0.6ml) とn-ヘキサン (1.4ml) 中の溶液を、2-クロロ-2, 2-ジフェニルアセチルクロライド (1.33g) のベンゼン (3.6ml) とn-ヘキサン (2.4ml) 中の攪拌溶液に室温で滴下して、2-クロロ-N-メチル-2, 2-ジフェニル-N-[[1, 2, 3, 6-テトラヒドロ-1-(4-メトキシベンジル)-4-ピリジル]メチル]アセトアミドを含む混合物を得た。生じた混合物を同温で1時間、環流下に1.5時間攪拌した。反応混合物を重炭酸ナトリウム水溶液で希釈し、クロロホルムで抽出した。抽出液を乾燥後、真空中で溶媒を留去した。残留物を1, 4-ジオキサン (20ml) と1N塩酸 (10ml) に溶解し、溶液を70℃で1時間攪拌し、真空中で溶媒を留去した。残留物を酢酸エチルと重炭酸ナトリウム水溶液との間に分配した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、真空中で溶媒を留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィ (酢酸エチル-メタノール) に付して、2-ヒドロキシ-N-メチル-2, 2-ジフェニル-N-[[1, 2, 3, 6-テトラヒドロ-1-(4-メトキシベンジル)-4-ピリジル]メチル]アセトアミド (1.64g) を淡褐色油状物として得た。

IR (ジエー): 3320, 1620, 1230  $\text{cm}^{-1}$

NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ ): 1.47 および 1.92 (2H, m), 2.30 および 2.42 (2H, m), 2.69 (3H, s), 2.83 (2H, m), 3.40 および 3.44 (2H, s), 3.73 (3H, s), 3.87 (1H, br s), 5.28 および 5.43 (1H, m), 6.78 (1H, s), 6.87 (2H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.17-7.28 (12H, m)

質量分析 (m/e): 457 ( $M^+ + 1$ )

#### 実施例2

実施例1と同様にして、2-ヒドロキシ-2, 2-ジフェニル-N-((3-ピリジル)メチル)アセトアミドを、(3-ピリジル)メチルアミンと2-クロロ-2, 2-ジフェニルアセチルクロライドから製造した。

mp: 141-144℃

IR (ジエー): 3350, 2700, 1670  $\text{cm}^{-1}$

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 3.69 (1H, br), 4.46 (2H, d,  $J=6$ ).

1Hz), 7.16-7.59 (13H, m), 8.33 (2H, br s)

質量分析 (m/e): 319 ( $M^+ + 1$ )

元素分析:  $C_{20}H_{18}N_2O_2$

計算値 C 75.45, H 5.70, N 8.80

実測値 C 75.53, H 5.75, N 8.80

### 実施例3

反応溶媒としてアセトンの代わりにN, N-ジメチルホルムアミドを用いる以外は、製造例2と同様にして、3-[ (2-ヒドロキシ-2, 2-ジフェニルアセチル) アミノメチル] -1-メチルピリジニウムヨージドを、2-ヒドロキシ-2, 2-ジフェニル-N-(3-ピリジルメチル) アセトアミドとヨウ化メチルから製造した。

mp: 184-187.5°C

IR (ヌー) : 3290, 1670  $cm^{-1}$

NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 4.29 (3H, s), 4.49 (2H, d, J=6.1Hz), 6.91 (1H, s), 7.27-7.41 (10H, m), 8.07 (1H, dd, J=8.0, 6.0Hz), 8.34 (1H, d, J=8.0Hz), 8.80 (1H, br s), 8.86 (1H, br d, J=6.0Hz), 9.06 (1H, t, J=6.1Hz)

質量分析 (m/e): 333 ( $M^+ - I$ )

元素分析:  $C_{21}H_{21}IN_2O_2$

計算値 C 54.80, H 4.60, N 6.09

実測値 C 54.53, H 4.51, N 5.87

### 実施例4

反応溶媒としてアセトンの代わりにN, N-ジメチルホルムアミドを用いる以外は、製造例2と同様にして、3-[ (2-ヒドロキシ-2, 2-ジフェニルアセチル) アミノメチル] -1-(4-メトキシベンジル) ピリジニウムクロライドを、2-ヒドロキシ-2, 2-ジフェニル-N-(3-ピリジルメチル) アセトアミドと4-メトキシベンジルクロライドから製造した。

mp: 68-75°C

IR (ヌー) : 3450, 3280, 3150, 1660, 1255, 1215  $cm^{-1}$

NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 3.76 (3H, s), 4.50 (2H, d, J=6.0Hz), 5.77 (2H, s), 6.93-7.00 (3H, m), 7.26-7.40 (10H, m), 7.50 (2H, d, J=8.7Hz), 8.05-8.13 (1H, m), 8.39 (1H, d, J=8.0Hz), 9.05 (1H, t, J=6.0Hz), 9.12 (1H, d, J=6.0Hz), 9.18 (1H, br s)

質量分析 (m/e): 439 ( $M^+ - Cl$ ), 319

### 実施例5

2-ヒドロキシ-N-[ (1, 2, 3, 6-テトラヒドロ-1-メチル-4-ピリジル) メチル] -2, 2-ジフェニルアセトアミド (336mg) とヨウ化メチル (149mg) のN, N-ジメチルホルムアミド (1.7ml) 中の溶液を室温で一晩攪拌し、ジエチルエーテルで希釈した。沈殿粉末を濾過により集めて、1, 2, 3, 6-テトラヒドロ-4-[ (2-ヒドロキシ-2, 2-ジフェニルアセチル) アミノメチル] -1, 1-ジ

メチルピリジニウムヨージド (501mg) を無色粉末として得た。

mp: 169-174°C

IR (ヌー) : 3380, 3230, 1665  $cm^{-1}$

NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 2.26 (2H, br m), 3.01 (6H, s), 3.40 (2H, t, J=6.1Hz), 3.77 (2H, br d, J=5.7Hz), 3.83 (2H, br s), 5.40 (1H, br s), 6.79 (1H, s), 7.28-7.40 (10H, m), 7.42 (1H, br t, J=5.7Hz)

質量分析 (m/e): 351 ( $M^+ - I$ )

元素分析:  $C_{22}H_{27}IN_2O_2$  DMF

計算値 C 54.45, H 6.21, N 7.62

実測値 C 54.47, H 6.26, N 7.52

### 実施例6

実施例5と同様にして、4-[ (2-ヒドロキシ-2, 2-ジフェニルアセチル) アミノメチル] -1, 1-ジメチルピペリジニウムヨージドを、2-ヒドロキシ-N-[ (1-メチル-4-ピペリジル) メチル] -2, 2-ジフェニルアセトアミドから製造した。

mp: 189-191°C

IR (ヌー) : 3460, 3380, 1665, 1650  $cm^{-1}$

NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 1.45-1.8 (5H, m), 2.98 (3H, s), 3.07 (3H, s), 3.09-3.44 (6H, m), 6.71 (1H, s), 7.22-7.42 (10H, m), 8.27 (1H, br t, J=6.1Hz)

質量分析 (m/e): 339 ( $M^+ - I - CH_3 + 1$ )

元素分析:  $C_{22}H_{29}IN_2O_2$  DMF

計算値 C 54.25, H 6.56, N 7.59

実測値 C 54.29, H 6.61, N 7.36

### 実施例7

2-ヒドロキシ-2, 2-ジフェニル-N-(3-キヌクリジニル) アセトアミド (178mg) とヨウ化メチル (78.9mg) のN, N-ジメチルホルムアミド (0.7ml) 中の溶液を室温で一晩攪拌し、ジエチルエーテルで希釈した。沈殿粉末を濾過により集めて、3-[ (2-ヒドロキシ-2, 2-ジフェニルアセチル) アミノ] -1-メチルキヌクリジニウムヨージド (216mg) を無色粉末として得た。

mp: 223-229°C

IR (ヌー) : 3500, 3330, 1655  $cm^{-1}$

NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 1.7-2.2 (5H, m), 2.91 (3H, s), 3.3-3.55 (5H, m), 3.74 (1H, br t, J=11.2Hz), 4.19 (1H, m), 6.89 (1H, s), 7.29-7.44 (10H, m), 8.51 (1H, d, J=6.5Hz)

質量分析 (m/e): 351 ( $M^+ - I$ )

元素分析:  $C_{22}H_{27}IN_2O_2$

計算値 C 55.24, H 5.69, N 5.86

実測値 C 55.03, H 5.56, N 5.97

### 実施例8

2-ヒドロキシ-2, 2-ジフェニル-N-(3S)-3-キヌクリジニル) アセトアミド (336mg)、N, N-ジメチルホルムアミド (1.3ml) と臭化メ



チルのトルエン(1.5ml)中の1M溶液の混合物を氷冷下に1時間攪拌し、室温で一晩静置させた。反応混合物をトルエン(4ml)で希釈し、沈殿粉末を濾過により集めて、無色粉末を得て、これをエタノール-メタノールから再結晶化して、(3S)-3-[(2-ヒドロキシ-2,2-ジフェニルアセチル)アミノ]-1-メチルキヌクリジニウムブロミド(288mg)を無色結晶として得た。

mp: 253-257°C

IR (ジエー): 3300, 3220, 1650  $\text{cm}^{-1}$

NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 1.7-2.2 (5H, m), 2.92 (3H, s), 3.3-3.55 (5H, m), 3.75 (1H, br t,  $J=11.5\text{Hz}$ ), 4.18 (1H, m), 6.90 (1H, s), 7.29-7.44 (10H, m), 8.53 (1H, d,  $J=6.5\text{Hz}$ )

質量分析 (m/e): 351 ( $M^+ - \text{Br}$ )

[a]<sub>D</sub>21 = -14.9 (c=1.01, メタノール)

元素分析:  $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{BrN}_2\text{O}_2$

計算値 C 61.26, H 6.31, N 6.49

実測値 C 61.20, H 6.36, N 6.41

#### 実施例9

実施例8と同様にして、(3R)-3-[(2-ヒドロキシ-2,2-ジフェニルアセチル)アミノ]-1-メチルキヌクリジニウムブロミドを、製造例5の目的化合物から無色結晶として製造した。

mp: 254-257.5°C

IR (ジエー): 3300, 3220, 1650  $\text{cm}^{-1}$

NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 1.7-2.2 (5H, m), 2.91 (3H, s), 3.3-3.55 (5H, m), 3.75 (1H, br t,  $J=11.5\text{Hz}$ ), 4.20 (1H, m), 6.89 (1H, s), 7.29-7.44 (10H, m), 8.52 (1H, d,  $J=6.4\text{Hz}$ )

質量分析 (m/e): 351 ( $M^+ - \text{Br}$ )

[a]<sub>D</sub>21 = +15.2 (c=1.00, メタノール)

元素分析:  $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{BrN}_2\text{O}_2$

計算値 C 61.26, H 6.31, N 6.49

実測値 C 61.07, H 6.20, N 6.40

#### 実施例10

製造例2と同様にして、2-ヒドロキシ-N-[(1,2,5,6-テトラヒドロ-1-メチル-3-ピリジル)メチル]-2,2-ジフェニルアセトアミド塩酸塩を、実施例3の目的化合物から製造した。

mp: 183-188°C (酢酸エチル-イソプロピル-エタノールから)

IR (ジエー): 3420, 3230, 2680, 2600, 1675  $\text{cm}^{-1}$

NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 2.28 (2H, m), 2.71 (3H, s), 3.05

(2H, m), 3.4-3.55 (2H, m), 3.70 (2H, br d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 5.65 (1H, m), 6.81 (1H, s), 7.22-7.42 (10H, m), 8.38 (1H, t,  $J=5.6\text{Hz}$ )

質量分析 (m/e): 337 ( $M^+ + 1$ )

#### 実施例11

製造例2と同様にして、2-ヒドロキシ-N-[(1,2,5,6-テトラヒドロ-1-(4-メトキシベンジル)-3-ピリジル)メチル]-2,2-ジフェニルアセトアミドを、実施例4の目的化合物から製造した。

IR (ジエー): 3380, 1650, 1240  $\text{cm}^{-1}$

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 1.66 (1H, br s), 2.10 (2H, m), 2.46

(2H, t,  $J=5.7\text{Hz}$ ), 2.80 (2H, br s), 3.46 (2H, s), 3.79 (3H, s), 3.77-3.85 (2H, m), 5.52 (1H, m), 6.44 (1H, br t), 6.84 (2H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 7.14-7.44 (12H, m)

質量分析 (m/e): 443 ( $M^+ + 1$ )

#### 実施例12

2-ヒドロキシ-N-メチル-2,2-ジフェニル-N-[(1,2,3,6-テトラヒドロ-4-ピリジル)メチル]アセトアミド塩酸塩(200mg)と10%パラジウム炭(80mg)のメタノール(3ml)中の混合物を水素雰囲気下に室温で15時間攪拌し、濾過した。濾液から真空中で溶媒を留去した。粉末状残留物を酢酸エチルで洗浄して、2-ヒドロキシ-N-メチル-2,2-ジフェニル-N-[(4-ピペリジル)メチル]アセトアミド塩酸塩(102mg)を無色粉末として得た。

mp: 132°C (分解)

IR (ジエー): 3350, 3120, 2700, 2530, 2480, 1620  $\text{cm}^{-1}$

NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 1.32-1.39 (2H, m), 1.68-1.75 (2H, m), 1.95 (1H, m), 2.7-2.9 (2H, m), 2.79 (3H, s), 3.21-3.33 (4H, m), 6.82 (1H, s), 7.25-7.36 (10H, m), 8.86 (1H, m)

質量分析 (m/e): 339 ( $M^+ + 1$ )

元素分析:  $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl} \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$

計算値 C 65.70, H 7.35, N 7.30

実測値 C 65.62, H 7.65, N 7.06

#### 実施例13

実施例12と同様にして、2-ヒドロキシ-2,2-ジフェニル-N-[(1-メチル-3-ピペリジル)メチル]アセトアミド塩酸塩を、2-ヒドロキシ-N-[(1,2,5,6-テトラヒドロ-1-メチル-3-ピリジル)メチル]-2,2-ジフェニルアセトアミドから製造した。

mp: 152-156°C

IR (ジエー): 3400, 3200, 2650, 2550, 1680  $\text{cm}^{-1}$

NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 0.99-1.06 (1H, m), 1.64-1.72 (3H, m), 2.09 (1H, m), 2.49-2.73 (2H, m), 2.62 (3H, s), 3.03-3.33 (4H, m), 6.78 (1H, s), 7.23-7.43 (10H, m), 8.36 (1H, br t), 10.48 (2H, br)

質量分析 (m/e): 339 ( $M^+ + 1$ )

元素分析:  $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$

計算値 C 67.28, H 7.26, N 7.47

実測値 C 66.80, H 7.53, N 7.41

#### 実施例 14

2-ヒドロキシ-N-メチル-2, 2-ジフェニル-N-[[1, 2, 3, 6-テトラヒドロ-1-(4-メトキシベンジル)-4-ピリジル]メチル]アセトアミド (1.60 g) と 1-クロロエチルクロロホルメート (0.50 g) の 1, 2-ジクロロエタン (16 ml) 中の溶液を、環流下に30分間攪拌し、これにメタノール (16 ml) を加え、生じた混合物を環流下に50分間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、真空中で溶媒を留去した。残留物を 1 N 塩酸 (25 ml) とジエチルエーテルとの間に分配した。水層を分離し、1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (35 ml) で塩基性にし、酢酸エチルで抽出した。抽出物を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、酢酸エチル中の 4 N 塩化水素で処理し、真空中で溶媒を留去した。残留物をイソプロパノールから再結晶して、2-ヒドロキシ-N-メチル-2, 2-ジフェニル-N-[[1, 2, 3, 6-テトラヒドロ-4-ピリジル]メチル]アセトアミド塩酸塩 (695 mg) を無色結晶として得た。

mp : 157-161°C

IR (ジエー): 3350, 3120, 2790-2480, 1620  $\text{cm}^{-1}$   
NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 1.87 and 2.15 (2H, m), 2.73 (3H, s), 3.02 and 3.14 (2H, m), 3.35-3.54 (2H, m), 3.95 (2H, m), 5.44 and 5.53 (1H, m), 6.91 (1H, s), 7.21-7.37 (10H, m), 9.17 (2H, br s)

質量分析 (m/e) : 337 ( $M^+ + 1$ ), 319 ( $M^+ - \text{OH}$ )

#### 実施例 15

実施例 14 と同様にして、2-ヒドロキシ-N-[(3-ピペリジル)メチル]-2, 2-ジフェニルアセトアミド塩酸塩を、2-ヒドロキシ-2, 2-ジフェニル-N-[(1-メチル-3-ピペリジル)メチル]アセトアミドから製造した。

mp : 57-67°C (酢酸エチルから)

IR (ジエー): 3290, 2700-2300, 1650  $\text{cm}^{-1}$

NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 1.10 (1H, m), 1.62-1.71 (3H, m), 1.99 (1H, m), 2.62 (2H, m), 2.96-3.11 (4H, m), 6.78 (1H, s), 7.25-7.41 (10H, m), 8.37 (1H, br t), 8.77 (1H, br), 9.00 (1H, br)

質量分析 (m/e) : 325 ( $M^+ + 1$ )

#### 実施例 16

実施例 14 と同様にして、2-ヒドロキシ-2, 2-ジフェニル-N-[[1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-3-ピリジル]メチル]アセトアミド塩酸塩を、実施例 11 の目的化合物から製造した。

mp : 86°C (分解)

IR (ジエー): 3300, 2700-2550, 1645  $\text{cm}^{-1}$

NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 2.22 (2H, m), 2.73-3.24 (2H, m), 3.32-3.44 (2H, m), 3.69-3.76 (2H, m), 5.65 and 5.75 (1H, br s), 6.83 (1H, s), 7.22-7.47 (10H, m), 8.37 and 8.48 (1H, each t,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 9.34 (2H, br s)

質量分析 (m/e) : 323 ( $M^+ + 1$ )

#### フロントページの続き

(51)Int. Cl.<sup>6</sup>

A 6 1 K 31/445

識別記号

A A B  
A B N  
A C D  
A C J  
A C L  
A C V

庁内整理番号

F I

A 6 1 K 31/445

技術表示箇所

A A B  
A B N  
A C D  
A C J  
A C L  
A C V

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☐ BLACK BORDERS

☒ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES

☐ FADED TEXT OR DRAWING

☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING

☐ SKEWED/SLANTED IMAGES

☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS

☐ GRAY SCALE DOCUMENTS

☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT

☒ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY

☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**

**This Page Blank (uspic,**